

EFICACITATEA INHIBITORULUI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI II PERINDOPRIL ÎN CONTROLUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU BPOC

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cerc., Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univ.
Valentina SCALEȚCHI, dr. în șt. med., conf. cerc., Ana MOSCOVCIUC, dr. în șt. med., conf. cerc.
Iurie SIMIONICĂ, dr. în șt. med., conf. cerc., Diana CONDRATȚCHI, Tatiana COLUN

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat

Scopul: Studiarea eficacității utilizării inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei Perindopril în funcție de I/D polimorfismul genei ACE asupra parametrilor funcționale a respirației pulmonare și presiunii sistolice și medii în artera pulmonară la pacienți cu bronhopneumopatii obstructive cronice (BPOC).

Materiale și metode: Au fost examinați 31 de pacienți (10 - cu genotipul ID, 11 - cu genotipul II și 10 - cu D/D) - 28 bărbați și 3 femei cu BPOC, vârsta medie $52,5 \pm 4,14$ ani și durata maladiei $14,2 \pm 7,4$ ani - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu perindopril, doză medie $2,9 \pm 1,5$ mg, utilizând spirometrie, ECG standard și Ecocardiografiei cu Doppler.

Rezultate: Analiza eficacității utilizării Perindoprilului n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv. Creșterea semnificativă a permeabilității bronșiale paralel cu reducerea considerabilă presiunii sistolice și medii în artera pulmonară - au fost relevate după tratamentul efectuat.

Concluzii: Perindopril este bine tolerat și înalt efektiv în controlul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC (II>ID>DD).

Cuvinte-cheie: BPOC, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, Perindopril, I/D polimorfismul genei ACE, hipertensiune pulmonară.

Summary. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril in pulmonary hypertension control in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Purpose: Evaluation of effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE) Perindopril on pulmonary hypertension in ACE subtypes in patients with regard to I/D polymorphism of ACE in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods: There were investigated 31 patients (II=10, ID=11, DD=10), mean age $52,5 \pm 4,14$ years with moderate to severe forms of COPD - initial and after 5 weeks of treatment with Perindopril, mean dose $2,9 \pm 1,5$ mg once-daily, using spirometry, standard ECG and Ecocardiography with Doppler.

Results: There were not detected any negative changes on bronchial permeability after treatment. Considerable significant decreasing of pulmonary artery systolic and mean pressure - were observed after short-term treatment with Perindopril.

Conclusions: Thus, Perindopril is well-tolerated and high effective in pulmonary hypertension control in patients with moderate to severe forms of COPD (II>ID>DD).

Key-words: COPD, angiotensin converting enzyme inhibitors, Perindopril, I/D polymorphism of ACE gene, pulmonary hypertension.

Резюме. Эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента Периндоприла в контроле легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ

Цель: Изучить безопасность применения и влияния ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) Периндоприла на давление в легочной артерии и параметры внешнего дыхания с учетом I/D полиморфизма гена АПФ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы: Обследован 31 пациент (II=10, ID=11, DD=10), с ХОБЛ умеренной и тяжелой степени тяжести (согласно GOLD), среднего возраста $50,5 \pm 4,4$ года и давностью заболевания $14,2 \pm 7,4$ года, с использованием спирометрии и ЭхоКГ с Допплер - исходно и после 5 недель лечения Периндоприлом в средней суточной дозе $2,9 \pm 1,5$ мг.

Результаты: Анализ полученных результатов не выявил ухудшения течения ХОБЛ и бронхообструктивного синдрома. Отмечено достоверное улучшение бронхиальной проходимости наряду с существенной динамикой уровня систолического и среднего давления в легочной артерии.

Выводы: Ингибитор АПФ Периндоприл наряду с существенным улучшением функциональных показателей

легких, достоверно уменьшает уровень систолического и среднего давления в легочной артерии у пациентов с ХОБЛ (II>ID>DD).

Ключевые слова: ХОБЛ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, Периндоприл, I/D полиморфизм гена АПФ, легочная гипертензия.

Introducere. Prevalența bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) este în creștere rapidă la nivel mondial: dacă în anul 1990 BPOC se plasa pe locul al doisprezecelea în structura morbidității, actualmente expertii OMS estimează, că până în anul 2020 ea se va deplasa printre primele cinci, după patologii, cum ar fi cardiopatie ischemică, depresie, leziuni cauzate de accidente rutiere și afecțiuni cerebrovasculare. Hipertensiunea pulmonară (HP) - conform pronosticului, este o complicație nefavorabilă a pacienților cu BPOC [1, 2].

Una din problemele cheie a medicinei genetice o constituie studierea extinderii polimorfismului genelor, care aduce o contribuție în patogeneza, dezvoltarea și progresarea insuficienței cardiace cronice congestive (ICC). De polimorfismul genelor depinde pronosticul bolii, precum și posibilitatea ajustării terapiei individuale la fiecare pacient în parte. Mai mult ca atât, acest aspect de perspectivă este legat cu posibilă stratificare a riscului genetic, stabilirea tacticii administrării și pronosticului dezvoltării complicațiilor la pacienții până la dezvoltarea manifestărilor clinice.

Din momentul descoperirii I/D polimorfismului genei enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE) s-au expus ipoteze despre posibila asociere cu eficacitatea inhibitorilor ACE. Studiile au demonstrat, ca I/D polimorfismul genei ACE poate determina eficacitatea medicamentelor, al căror mecanism de acțiune este asociat cu activitatea scăzută a RAAS, și (sau) utilizate pentru maladiile în patogeneza cărora este hiperactivarea RAAS. Printre aceste medicamente sunt unele inhibitorii ACE, β -adrenoblocantele selective, antagoniștii de aldosteronă și sartanele [3, 4, 9].

Legătura pozitivă dintre D-alele genei ACE și masa miocardului VS crescută a fost dovedită în cercetările N. Iwai, M. Pontermoni [5, 6]. Este demonstrat, că la pacienții - purtători de DD-genotip diametrul telediastolic a VS și masa miocardului a VS, veridic depășesc parametrii similari la purtătorii II genotipului și prezintă rezultate mai reduse a funcției diastolice a VS [7]. Rezultate identice sunt prezentate în studiile publicate în anii 1997-2017 la persoanele cu cardiomiopatie dilatativă, homozigoți după D-alela, unde a fost evidențiată o creștere veridică a masei miocardului VS și un risc sporit de deces ca la pacienții cu alte genotipuri genei ACE. Interconexiunea dintre D-alela și nivelul fermentului ACE în premieră a fost prezentată de B. Rigat [7], apoi găsind confir-

mare în alte studii. Prin aceasta se explică cauza afecțiunii mai pronunțate a VS la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă cu genotipul DD a genei ACE. Studiul a demonstrat influența IEC a AT II *lisinopril* asupra remodelării VS independent de polimorfismul genei ACE. Este confirmat, că dinamica leziunilor lineare mai semnificativă ca și fracția de ejeție a VS s-a observat la pacienții cu genotipul DD în comparație cu pacienții cu genotipul ID și II a genei ACE. H. Kanazawa a demonstrat, că la pacienții cu BPOC și genotipul DD, în comparație cu pacienții cu genotipul ID și II a genei ACE, răspunsul la tratament cu *captopril*, scăderea PMAP și toleranța la efort fizic au fost considerabil diminuate [8]. Paralel, la pacienții cu BPOC și genotipul DD s-a constatat cele mai înalte valori ale rezistenței pulmonare vasculare, diametrului telediastolic a VD, PMAP și concentrației lactatului seric după efortul fizic.

Prezintă un interes științific anumit studierea aspectelor clinice, funcționale și instrumentale a perindoprilului asupra hemodinamicii centrale și cei pulmonare, funcției endoteliale vasculare, capacității de difuzie pulmonare și mecanicii respirației în funcție de I/D polimorfismul genei ACE la pacienții cu BPOC. Aceste circumstanțe au determinat scopul și obiectivele acestui studiu.

Scopul. Studierea inofensivității și eficacității utilizării inhibitorului ACE *Perindopril (P)* în funcție de I/D polimorfismul genei ACE asupra parametrilor funcționali a respirației pulmonare și presiunii sistolice și medii în artera pulmonară la pacienți cu BPOC.

Materiale și metode. Au fost examinați 31 de pacienți (10 - cu genotipul ID, 11 - cu genotipul II și 10 - cu DD) - 28 bărbați și 3 femei cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform GOLD), vârsta 45-68 ani (medie $50,5 \pm 4,34$ ani) și durata maladiei de bază 6-22 ani (medie $15,2 \pm 7,5$ ani) - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu IEC perindopril (Prestarium, „Servier”, Franța) cu doză 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie $2,9 \pm 1,5$ mg).

Pentru determinarea I/D polimorfismului genei ACE a fost utilizată reacția polimerazică în lanț, ADN genomic a fost extractat din leucocitele sângelui periferic conform metodei standard. A fost efectuată prelevarea și cercetarea a 2-3 ml de sânge venos în colector cu EDTA (etilendiamintetra-acetat).

Grupul de control: 30 de pacienți, după realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală

a BPOC, au fost externați din spital și în regim de asistență ambulatorie au primit farmacoterapie standard, în conformitate cu Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. După cinci săptămâni aceștia au fost supuși unui examen clinic și instrumental de control.

S-a efectuat: *spirometrie* (expirograma maxima și forțată cu înregistrarea curbelor flux-volum și volum-timp); electrocardiograma standard, *Ecocardiografia cu Doppler* (pentru aprecierea presiunii sistolice și medii în artera pulmonară) - inițial și după tratament cu perindopril.

Presiunea sistolică în AP (PAPs) a fost calculată după formula dedusă din nomograma lui L. Burstin: $PAPs = TRI + FCC - 107,5$, unde TRI - timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC - frecvența contracțiilor cardiace, bat/min.

Presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) a fost estimată după timpul accelerării a fluxului pulmonar în tractul de ejecție a ventriculului drept (Kitabatake A.) [10]: $\log_{10}(PMAP) = 2,8 (AT/RVET) + 2,4$, unde AT - timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec), RVET - perioada de ejecție a ventriculului drept (msec).

Rezultatele și discuții. *Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (ID genotip).*

Au fost examinați inițial și după tratament 10 pacienți - bărbați cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform GOLD), cu vârsta de 46-64 ani (media $50,5 \pm 3,44$ ani) și vechimea maladiei de bază de 7-15 ani (media $11,2 \pm 5,5$ ani), pentru care au urmat 5 săptămâni de tratament cu perindopril în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie $2,6 \pm 1,2$ mg).

Analiza inofensivității și eficacității utilizării perindoprilului la pacienții cu BPOC nu a relevat nici un caz de agravare a evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament. Studiarea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice (Tab. 1): au crescut cu 12,36% valorile capacității vitale forțate ($p < 0,05$), cu 6,93% - volumul expirator maxim pe secundă ($p < 0,05$). Concomitent au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate (FEF_{25-75}), a debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV_1/FVC) - cu 6,87%, 4,79% și respectiv 1,78% ($p > 0,05$).

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - $30,93 \pm 2,24$ mm cu variațiile între 27,0 și 37,2 mm), valori normale ale grosimii peretelui anterior al VD - $5,14 \pm 1,2$ mm, cu variațiile între

4,5-6,4 mm), și hipertrofia ușoară a peretelui posterior al ventriculului stâng - $1,34 \pm 0,07$ mm, la persoanele cu HTA asociată în anamneză).

Tabelul 1

Dinamica parametrilor spiografici după tratamentul cu P (ID genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	Δ (%)	p
FVC, %	58,14\pm12,66	70,50\pm22,45	+ 12,36	0,033
FEV ₁ , %	52,04\pm11,22	58,97\pm15,72	+ 6,93	0,047
PEF, %	33,13 \pm 11,54	37,92 \pm 11,02	+ 4,79	0,070
FEF ₂₅₋₇₅ , %	17,15 \pm 7,22	24,02 \pm 12,42	+ 6,87	0,032
FEV ₁ /FVC, %	48,24 \pm 11,05	50,02 \pm 14,11	+ 1,78	0,640

Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după 5 săptămâni de tratament cu *prestarium* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive (Tab. 2). Fenomenul acesta se explică prin durată scurtă a tratamentului efectuat necesar pentru obținerea modificărilor ce țin de remodelarea miocardului biventricular, regresarea hipertrofiei ventriculare cu micșorarea volumelor VS și VD. Sunt necesare cel puțin 7-12 luni de tratament.

Tabelul 2

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și a celei pulmonare după tratamentul cu P (ID genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	30,93 \pm 2,24	30,45 \pm 3,32	0,772
Peretele anterior al VD, mm	5,14 \pm 1,20	5,08 \pm 0,72	0,570
DTD al VS, mm	52,20 \pm 3,11	52,0 \pm 4,21	0,072
PSAP, mmHg	39,86\pm3,45	34,43\pm3,74	0,048
PMPAP, mmHg	27,34\pm2,14	22,32\pm2,08	0,043
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	104,05\pm11,07	118,98\pm11,12	0,024
Diametrul AP, mm	21,70 \pm 1,24	21,75 \pm 1,50	0,348
Fracția de ejecție a VS, %	62,54\pm5,35	75,54\pm4,92	0,114
Raport VD/VS	0,52 \pm 0,06	0,52 \pm 0,09	0,217

Prezintă un interes practic dinamica semnificativă a presiunii sistolice (PSAP), medii (PMPAP) în AP și a timpului de accelerare a fluxului pulmonar (TAFP) după tratamentul cu *prestarium* (Tab. 2). Presiunea sistolică în AP s-a micșorat de la $39,86 \pm 3,45$ mmHg inițial până la $34,43 \pm 3,74$ mmHg ($p < 0,05$) după tratament; presiunea medie în AP s-a redus - de la $27,34 \pm 2,14$ mmHg până la $22,32 \pm 2,08$ ($p < 0,05$), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP - $104,05 \pm 11,07$ msec până la $118,98 \pm 11,12$ msec

($p < 0,05$), ceea ce este o evoluție foarte favorabilă pentru pronosticul și supraviețuirea pacienților cu forme grave de BPOC.

Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (II genotip)

Au fost examinați inițial și după tratament 11 pacienți cu II genotip (8 bărbați și 3 femei) cu vârsta de 47-60 ani (media $54,4 \pm 3,12$ ani) și vechimea maladiei de bază de 7-11 ani (media $8,6 \pm 3,4$ ani), care au urmat 5 săptămâni de tratament cu P în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie $3,6 \pm 1,5$ mg).

Ca și în lotul pacienților cu genotipul ID, analiza siguranței și eficacității utilizării perindoprilului la pacienții cu BPOC și genotipul II nu a relevat nici un caz de agravare a evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament cu perindopril. Studiarea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice (Tab. 3): au crescut cu 2,6% valorile capacității vitale forțate ($p > 0,05$), cu 7,9% - volumul expirator maxim pe secundă ($p < 0,05$).

Concomitent au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate (FEF_{25-75}), a debitului expirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV_1/FVC) - cu 3,1%, 2,1% și respectiv 2,1% ($p > 0,05$).

Tabelul 3

Dinamica parametrilor spiografici după tratamentul cu P (II genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	Δ (%)	p
FVC, %	$67,2 \pm 11,36$	$69,8 \pm 14,56$	+ 2,6	0,077
FEV_1 , %	$49,6 \pm 7,62$	$57,5 \pm 10,12$	+ 7,9	0,048
PEF, %	$33,6 \pm 10,18$	$35,7 \pm 9,96$	+ 2,1	0,084
FEF_{25-75} , %	$21,7 \pm 5,24$	$24,8 \pm 12,11$	+ 3,1	0,058
FEV_1/FVC , %	$47,6 \pm 11,34$	$49,7 \pm 12,40$	+ 2,1	0,089

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - $30,0 \pm 3,22$ mm cu variațiile între 26,0 și 36 mm) cu valori normale ale grosimii peretelui anterior al VD ($4,8 \pm 1,34$ mm, cu variațiile între 3,3 și 5,4 mm). Hipertrofia ușoară a peretelui posterior ai VS ($1,3 \pm 0,24$ mm) s-a relevat la pacienții cu HTA asociată cu BPOC. Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după tratamentul cu perindopril nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive (Tab. 4).

Tabelul 4

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și a celei pulmonare după tratamentul cu perindopril (II genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	$30,4 \pm 5,96$	$28,9 \pm 5,76$	0,065
Peretele anterior al VD, mm	$4,9 \pm 1,88$	$4,7 \pm 1,80$	0,692
DTD al VS, mm	$50,7 \pm 5,75$	$44,8 \pm 5,94$	0,050
PSAP, mmHg	$44,8 \pm 5,82$	$33,7 \pm 4,54$	0,032
PMAP, mmHg	$27,4 \pm 2,24$	$22,0 \pm 1,78$	0,047
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	$108,8 \pm 11,44$	$125,9 \pm 10,70$	0,036
Diametrul AP, mm	$22,4 \pm 1,20$	$21,6 \pm 1,44$	0,460
Fracția de ejeție a VS, %	$59,1 \pm 6,96$	$61,0 \pm 4,72$	0,355
Raport VD/VS	$0,5 \pm 0,08$	$0,5 \pm 0,06$	0,346

După tratamentul cu perindopril la pacienții cu II genotip s-a constatat dinamica considerabilă a PSAP ($-11,2$ mmHg), PMAP ($-4,6$ mmHg) și a TAFP ($+17,1$ msec) (Tab. 4). Presiunea sistolică în AP s-a micșorat de la $44,8 \pm 5,82$ mmHg inițial până la $33,7 \pm 4,54$ mmHg ($p < 0,05$) după tratament; presiunea medie în AP s-a redus - de la $27,4 \pm 2,24$ mmHg până la $22,0 \pm 1,78$ ($p < 0,05$), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP - $108,8 \pm 11,44$ msec până la $125,9 \pm 10,70$ msec ($p < 0,05$).

Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP la pacienții cu BPOC (DD genotip)

Au fost examinați inițial și după tratament 10 pacienți cu DD genotip - bărbați cu vârsta de 45-62 ani (media $52,2 \pm 4,22$ ani) și vechimea maladiei de bază de 9-13 ani (media $10,4 \pm 4,7$ ani), pentru care au urmat perindopril în doza de 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie $3,5 \pm 1,8$ mg).

Ca și în lotul pacienților cu genotipul ID, analiza siguranței și eficacității utilizării perindoprilului la pacienții cu BPOC și genotipul DD nu a relevat nici un caz de agravare a evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament cu perindopril. Studiarea dinamicii indicilor spirometriei la pacienții examinați a relevat schimbări semnificative pozitive ale permeabilității bronșice (Tab. 5): au crescut cu 1,2% valorile capacității vitale forțate ($p > 0,05$), cu 5,2% - volumul expirator maxim pe secundă ($p < 0,05$). Concomitent au fost relevate unele tendințe spre creșterea debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate (FEF_{25-75}), a debitului ex-

pirator de vârf (PEF) și a indicelui Tiffeneau (FEV_1/FVC) - cu 2,8%, 2,7% și respectiv 1,8% ($p>0,05$).

Tabelul 5

Dinamica parametrilor spiografici după tratamentul cu P (DD genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	Δ (%)	p
FVC, %	66,5 \pm 12,35	67,7 \pm 12,43	+ 1,2	0,066
FEV_1 , %	60,4\pm10,36	65,6\pm12,70	+ 5,2	0,044
PEF, %	34,2 \pm 12,50	36,9 \pm 13,94	+ 2,7	0,076
FEF_{25-75} , %	19,5 \pm 7,20	22,3 \pm 11,34	+ 2,8	0,068
FEV_1/FVC , %	49,3 \pm 10,87	51,1 \pm 15,45	+ 1,8	0,645

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - 30,8 \pm 3,25 mm cu variațiile între 26 și 35 mm), valori normale ale grosimii peretelui anterior al VD - 4,8 \pm 1,74 mm, cu variațiile între 4,1 și 6,6 mm), hipertrofia ușoară a peretelui posterior ventriculului stâng - 1,3 \pm 0,18 mm, la pacienții cu HTA asociată (Tab. 6).

Tabelul 6

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul cu P (DD genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	30,8 \pm 3,25	29,84 \pm 3,14	0,796
Peretele anterior al VD, mm	4,8 \pm 1,34	4,78 \pm 0,92	0,642
DTD al VS, mm	52,8 \pm 4,76	52,9 \pm 5,25	0,087
PSAP, mmHg	41,0\pm5,78	36,8\pm3,56	0,045
PMAP, mmHg	26,7\pm2,11	22,3\pm1,67	0,044
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	106,5\pm10,11	120,7\pm10,42	0,028
Diametrul AP, mm	22,5 \pm 1,77	21,9 \pm 1,46	0,346
Fracția de ejeție a VS, %	50,4 \pm 7,55	51,84 \pm 6,70	0,235
Raport VD/VS	0,5 \pm 0,08	0,5 \pm 0,01	0,314

După tratamentul cu perindopril s-a constatat dinamica semnificativă a PSAP, PMAP și a TAFP (Tab. 6). Presiunea sistolică în AP s-a micșorat de la 41,0 \pm 5,78 mmHg inițial până la 36,8 \pm 3,56 mmHg ($p<0,05$) după tratament; presiunea medie în AP s-a redus - de la 26,7 \pm 2,11 mmHg până la 22,3 \pm 1,67 ($p<0,05$), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP - 106,5 \pm 10,11 msec până la 120,7 \pm 10,42 msec ($p<0,05$).

Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard efectuat în grupul de control nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive neînsemnate (Tab. 7). De menționat este faptul, că la momentul examenului re-

petat la toți pacienții aflați în supraveghere curativă de ambulatoriu s-a atins stabilizarea BPOC.

Tabelul 7

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard în grupul de control (n=30)

Indicii	Inițial	După tratament	p
DTD al VD, mm	32,2 \pm 2,35	32,3 \pm 3,11	0,35
Peretele anterior al VD, mm	5,2 \pm 1,1	5,3 \pm 0,96	0,53
DTD al VS, mm	52,5 \pm 4,25	53,1 \pm 3,78	0,078
Presiunea sistolică în AP, mmHg	44,0 \pm 5,12	44,1 \pm 5,47	0,35
Presiunea medie în AP, mmHg	26,5 \pm 5,70	26,3 \pm 5,05	0,35
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	114,0 \pm 14,34	113,2 \pm 11,43	0,122
Diametrul AP, mm	22,1 \pm 1,24	22,1 \pm 1,62	0,115
Fracția de ejeție a VS, %	58,7 \pm 6,56	57,9 \pm 5,22	0,24
Raportul VD/VS	0,5 \pm 0,09	0,5 \pm 0,09	0,344

Concluzii

1. La pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică evoluție moderat - severă utilizarea inhibitorului ACE perindopril la toate trei I/D genotipuri nu provoacă agravarea permeabilității bronșiale.

2. Tratamentul de scurtă durată cu perindopril considerabil reduce presiunea sistolică și medie în artera pulmonară paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului pulmonar la pacienții cu II și ID genotipuri (II>ID>DD).

3. Perindopril semnificativ ameliorează funcția endotelială vasculară, capacitatea de difuzie pulmonară pentru CO, reduce rezistența bronhială totală și considerabil crește toleranța la efort fizic la toate trei ID genotipuri, ce este foarte important pentru supraviețuirea pacienților cu afecțiuni grave bronho-obstructive.

Bibliografie

- Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management*. Respiration, 2002;7:3-13.
- Galie, N., Torbicki, A., Barst, R. et al. Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension. European Heart Journal, 2004;25:2243-2278.
- Castellon, R., Hamdi, HK. *Demystifying the ACE polymorphism: from genetics to biology*. Curr Pharm Des, 2007;13:1191-1198.
- Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary*

disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respiration*, 2002;7:3-13.

5. Iwai, N., Ohmichi, N., Nakamura, Y. et al. *DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy*. *Circulation*, 1994;90:2622-2628.

6. Pontermoni, M., Sofia, A., Tirotta, A. et al. *The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension*. *J Am. Soc Nephrol.*, 1996;7:2550-2558.

7. Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P. et al. *PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxy peptidase I)*. *Nucleic Acids Res*, 1992;20:1433.

8. Kanazawa, H., Otsuka, T., Hirata, K. et al. *Association between the angiotensin converting enzyme gene poly-*

morphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 2002;121:697-701.

9. Ceconi, C., Francolini, G., Olivares, A., Comini, L., Bachetti, T., Ferrari, R. *Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE*. *Eur J Pharmacol.*, 2007;577:1-6.

10. Kitabatake, A., Inoue, M., Asao M. et. al. *Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique*. *Circulation*, 1983; 68:302-309.

11. Celermajer, DS., Sorensen, KE., Gooch, VM. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. *Lancet*, 1992;340:1111-1115.